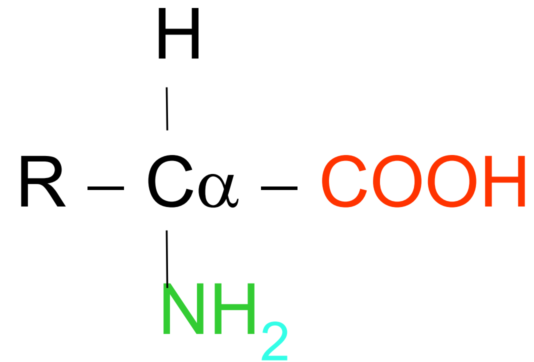
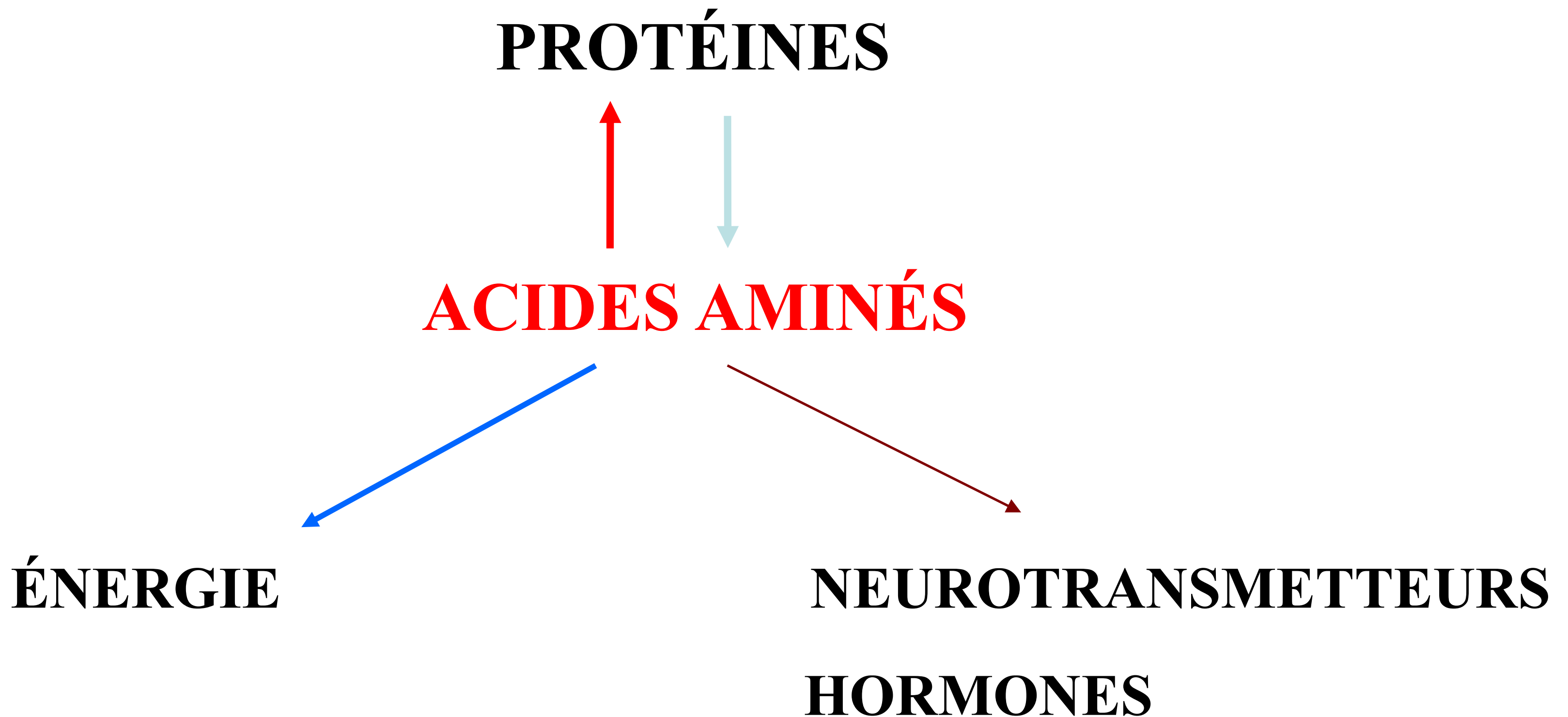
LE MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS

Pr B.AIT ABDELKADER
LABORATOIRE DE GENETIQUE
CPMC
belgene.belaid@gmail.com

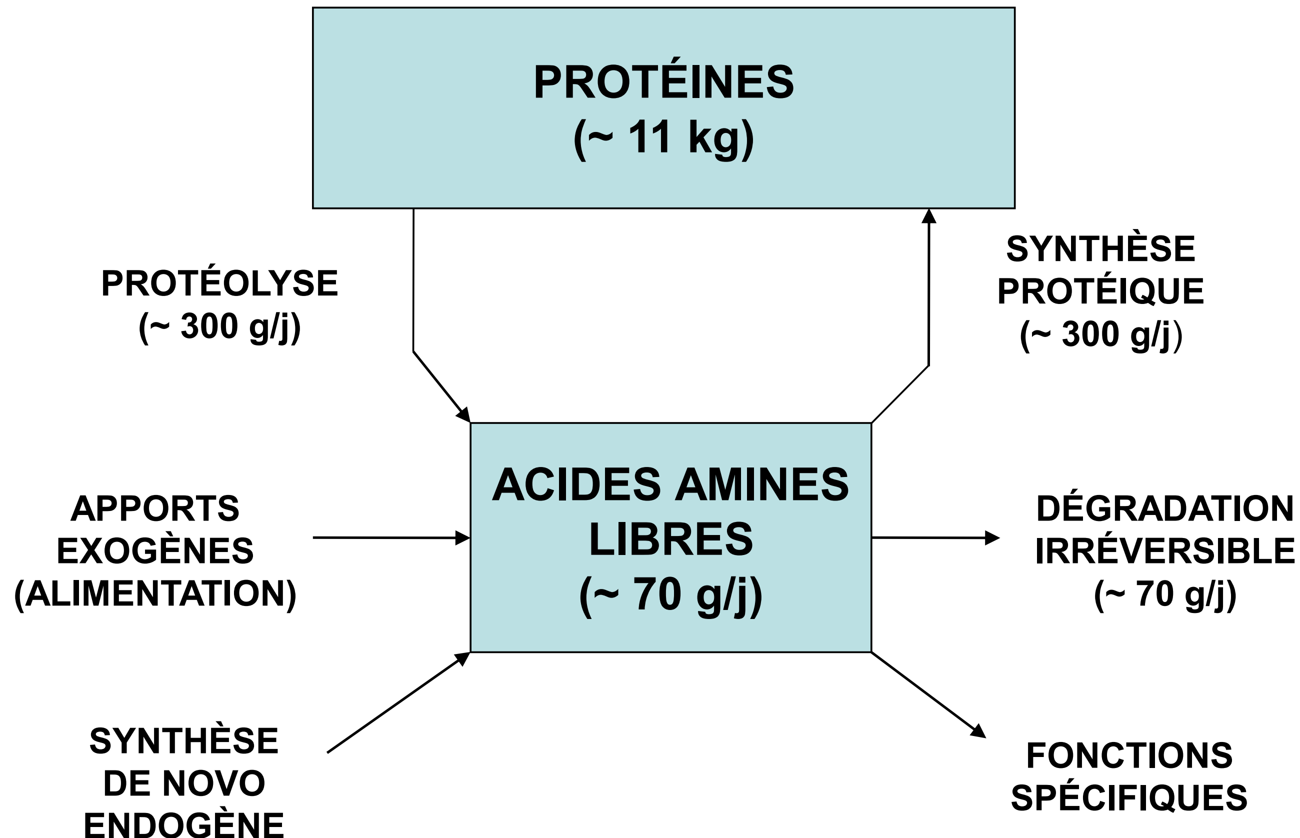


Groupements fonctionnels chaîne latérale R:

- Carboxyle: Asp (β), Glu (γ)
- Amine: Lys (ε), Orn (δ)
- Hydroxyle: Thr, Ser, Tyr
- Imidazole: His
- Guanidinium: Arg
- Thiol: Cys, Hcy


PROTÉINES
ACIDES AMINÉS
ÉNERGIE
NEUROTRANSMETTEURS
HORMONES

LE MÉTABOLISME PROTÉIQUE
(ADULTE 70 kg)



LES APPORTS EXOGÈNES
L'ALIMENTATION

Digestion: fragmentation des aliments en molécules simples

- **Estomac**

- les pepsines

protéases ou endopeptidases
action à pH 2 – 3
hydrolysent les protéines de type collagène

- **Partie haute de l'intestin (duodénum, jéjunum)**

- les enzymes pancréatiques

préexistent sous forme de proenzymes (zymogènes)
- **la trypsine (trypsinogène) (Lys, Arg) → peptides**
- **la chymotrypsine (chymotrypsinogène) (Phe, Tyr, Trp) → peptides**
- **l'élastase (pro-élastase) (Gly, Ala, Ser) → peptides**
- **la carboxypeptidase → peptides + acides aminés**

- les enzymes des villosités

- **sur la face externe de le membrane luminale (bordure en brosse)**
  - **aminopeptidases → di- et tripeptides, acides aminés libres**
  - **diverses dipeptidases → transport des di- et tripeptides à l'intérieur des entérocytes**
  - **di- et tripeptidases → acides aminés libres**

LES APPORTS ENDOGÈNES
(LA PROTÉOLYSE)

- **La protéolyse a lieu quand l'organisme a des besoins énergétiques:**
  - le jeûne
  - les situations pathologiques

- **Le muscle squelettique est la principale source d'acides aminés**

- **Deux mécanismes principaux de protéolyse:**
  - la dégradation lysosomale
  protéines ciblées
  autophagie
  - le système ubiquitine/protéasome (cytoplasmique)
  protéines ciblées

SYNTHÈSE DE NOVO ENDOGÈNE

- **Notion d'acides aminés indispensables et non indispensables:**

  - les acides aminés indispensables sont ceux que l'organisme est incapable de synthétiser.

  Ils doivent être apportés par l'alimentation

  - les acides aminés non indispensables peuvent être synthétisés par l'organisme.

  *** Le squelette carboné provient du glucose, des autres acides aminés.**

  *** L'azote provient des autres acides aminés**

SYNTHÈSE DE NOVO ENDOGÈNE

Indispensables	Non indispensables
Histidine	**Alanine**
Isoleucine	**Asparagine**
Leucine	**Aspartate**
Lysine	**Cystéine**
Méthionine	**Glutamate**
Phénylalanine	**Glutamine**
Thréonine	**Glycine**
Tryptophane	**Proline**
Valine	**Sérine**
	Tyrosine
Arginine	**Hydroxyproline**
	Hydroxylysine

SYNTHÈSE DE NOVO ENDOGÈNE

LES ACIDES AMINÉS NON INDISPENSABLES

1- Glu, Asp, Ala

- Transamination

  Ac α-cétoGlu + AA ⇆ Glu + Ac α-cétonique

  Glu + pyruvate ⇆ Ac α-cétoGLu + Alanine

  Glu + oxaloacétate ⇆ Ac α-cétoGlu + Aspartate
- Glutamate déshydrogénase

2- Gln, Asn

- Gln synthétase Glu+NH_4^+→ Gln
- transglutaminase Gln+Asp→ Asn

3- Ser, Gly

- D-3-phosphoglycérate → Ser
- Choline, Ser, Glyoxylate → Gly

SYNTHÈSE DE NOVO ENDOGÈNE

LES ACIDES AMINÉS NON INDISPENSABLES

4 – Pro

- Orn → Ornithine aminotransférase (OAT)
  P5C réductase
  Orn → P5C → Pro
- Glu → Δ^1-pyrrolidine-5-carboxylate (P5C) synthase
  P5C réductase
  Glu → P5C → Pro

5 – Cys

- Met → Hcy → Cys

6 – Tyr

- Phe → Phénylalanine hydroxylase

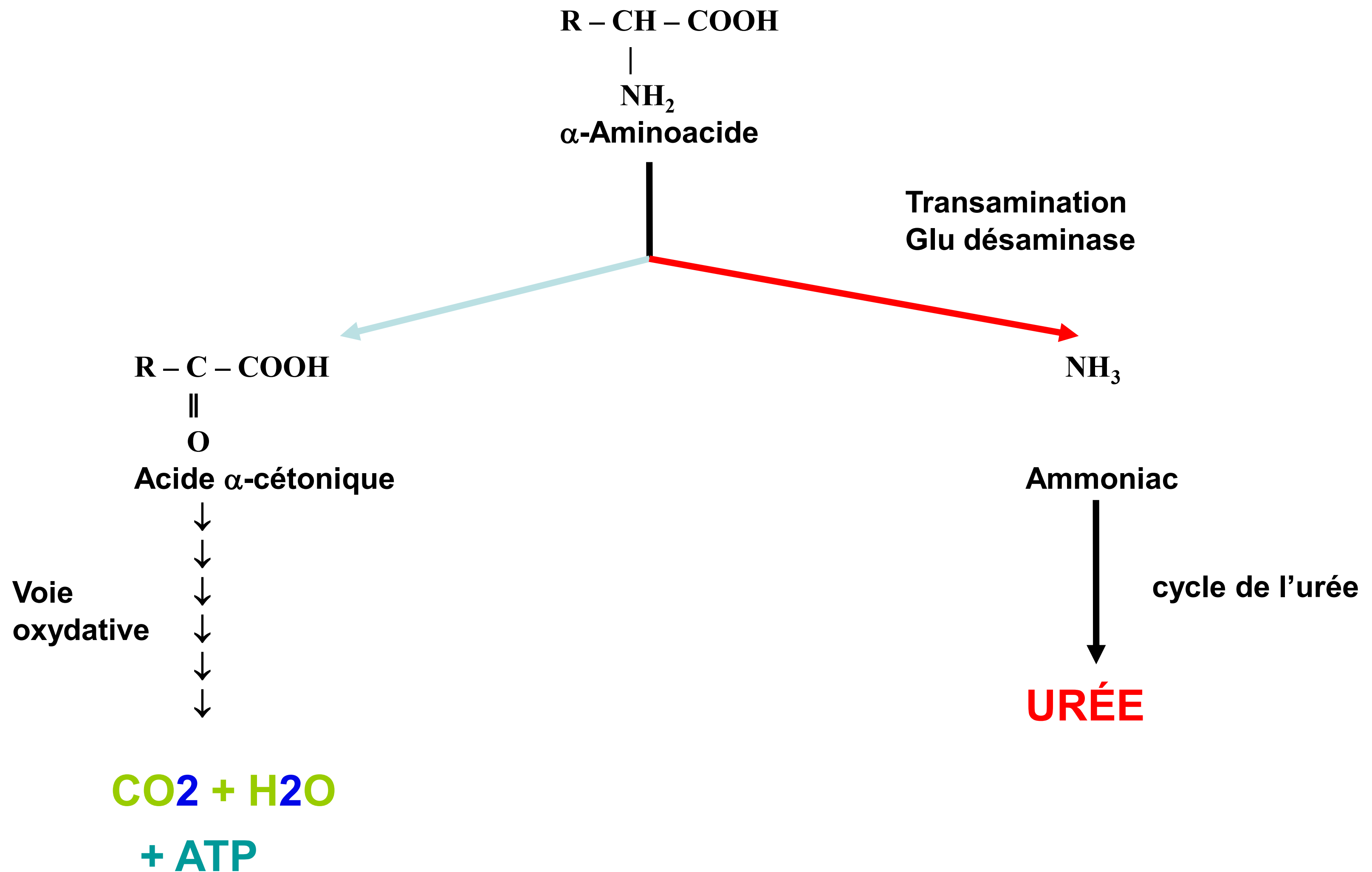
LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE

- **La première réaction de la dégradation irréversible des acides aminés est la séparation du squelette carboné de la fonction amine c'est la transamination**

- **La dégradation irréversible permet de fournir de l'énergie à l'organisme à partir du squelette carboné.**
  - fourniture directe via le cycle de Krebs
  - voie indirecte via la néoglucogénèse ou la lipogénèse

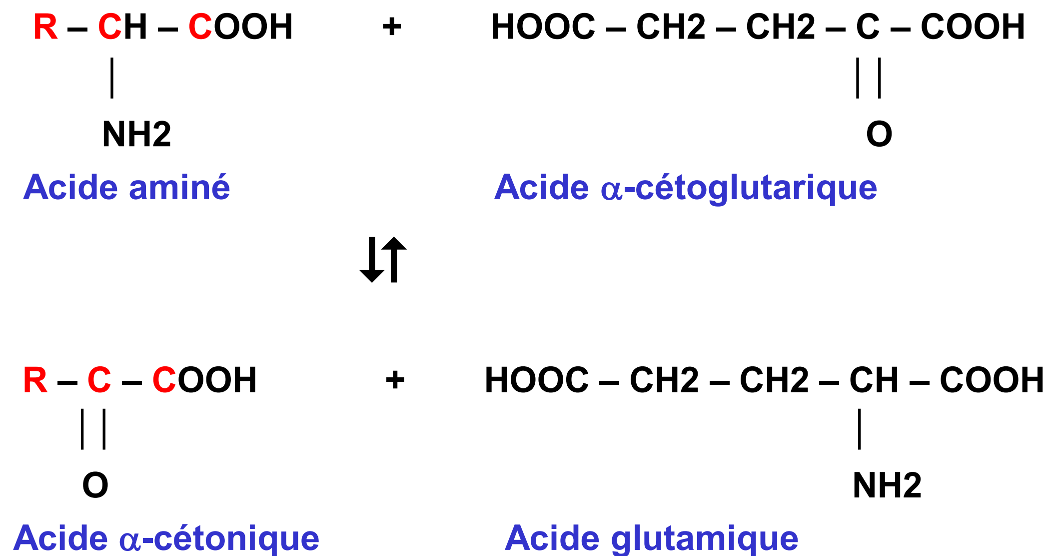
- **La dégradation irréversible conduit à la production d'un composé toxique pour le système nerveux central: l'ammoniac.**
  Nécessité de systèmes de détoxication:
  - l'uréogénèse
  - l'ammoniogénèse

LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE



LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE

- **La réaction de transamination**



LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE

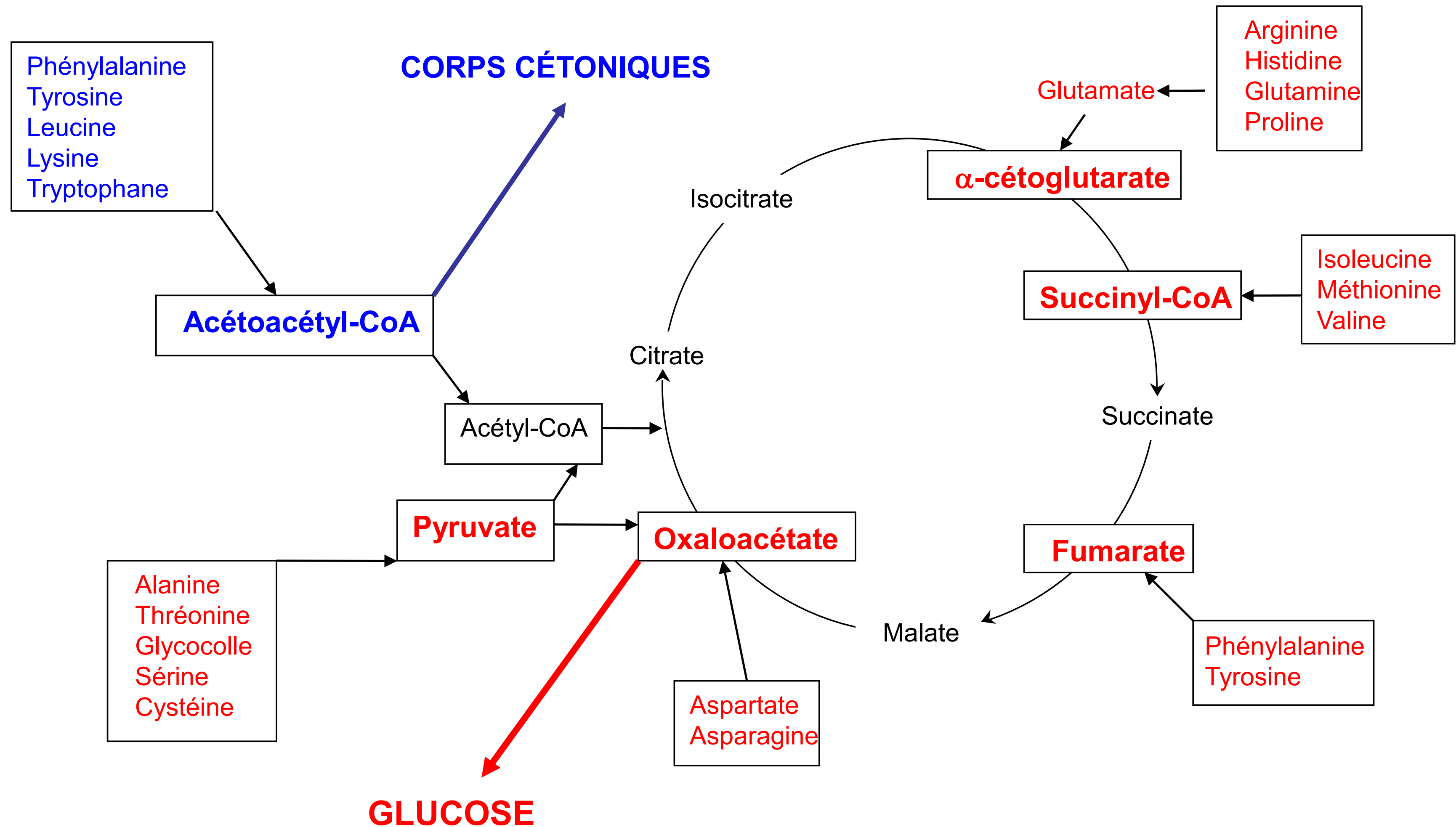
LES TRANSAMINASES

- Une transaminase spécifique pour chaque acide aminé:
  - transamination de la fonction α-aminée
  - transamination d'autres fonctions amines: δ (ornithine), γ (GABA)

- Les points communs:
  - le cofacteur: pyridoxal-P (vit B6)
  - utilisent toutes le même accepteur d'azote: l'acide α-cétoglutarique
  - donnent toutes de l'acide glutamique, carrefour du métabolisme azoté
  - permet au squelette carboné d'entrer dans une voie oxydative spécifique

LA DÉGRADATION IRRÉVESIBLE

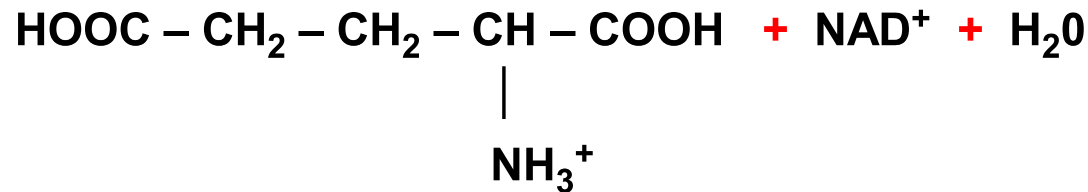
L'OXYDATION DU SQUELETTE CARBONÉ



LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE

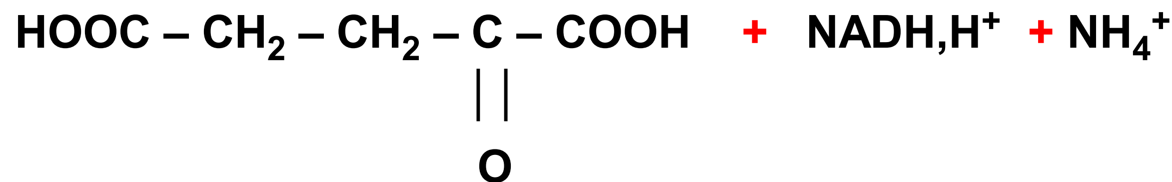
LA GLUTAMATE DÉSHYDROGÉNASE

- **Réaction catalysée par la GLDH:**



Acide glutamique





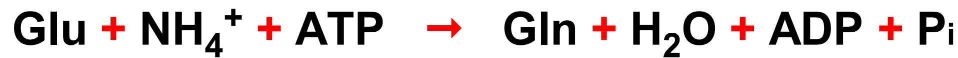
Acide α-cétoglutarique

LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE

LA FIXATION DE L'AZOTE

- **Mécanisme de fixation: la synthèse de glutamine**

  - la glutamine synthétase:


$$Glu + NH_4^+ + ATP \rightarrow Gln + H_2O + ADP + P_i$$

principalement présente dans: le muscle

le foie

le cerveau

permet à l'organisme de véhiculer l'azote sous une forme non toxique du lieu de production vers le lieu de détoxication.

LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE

LA DÉTOXICATION DE L'AZOTE AMMONIACAL

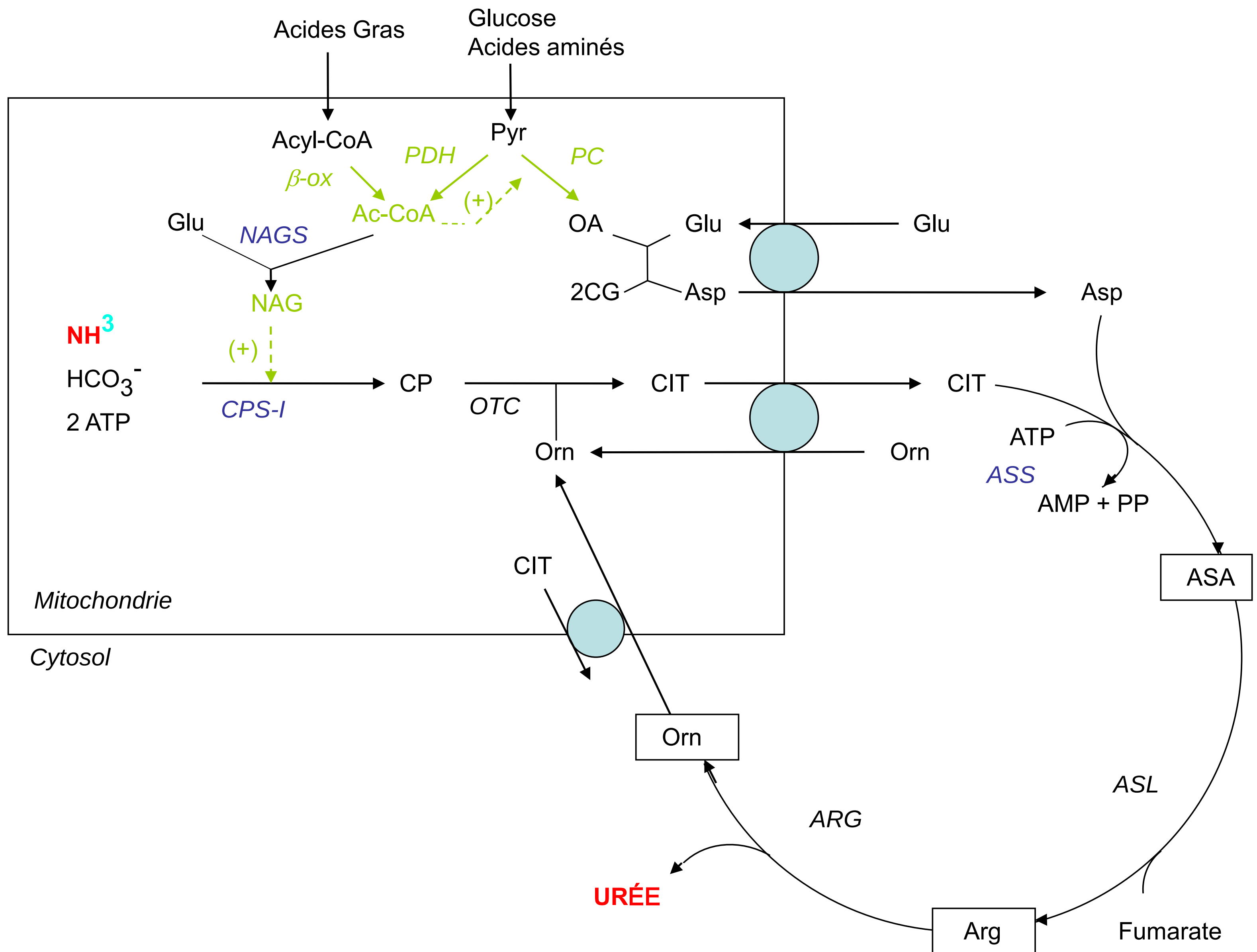
- **Deux grandes voies de détoxication**:

  - la synthèse de l'urée (uréogénèse) hépatique:

  NH_3 → Urée (urine)

  - l'ammoniogénèse rénale

  Gln → NH_4^+ (urine)



Acides Gras
Glucose
Acides aminés
Acyl-CoA
Pyr
PDH
PC
β-ox
Ac-CoA
(+)
OA
Glu
Glu
Glu
NAGS
2CG
Asp
Asp
NAG
NH3
(+)
HCO3-
CP
CIT
CIT
2 ATP
CPS-I
OTC
ATP
Orn
Orn
ASS
AMP + PP
CIT
ASA
Mitochondrie
Cytosol
Orn
ASL
ARG
URÉE
Arg
Fumarate

LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE

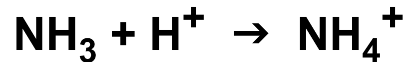
LES ENZYMES DU CYCLE DE L'URÉE

Enzyme	Localisation subcellulaire	MW	Km mM	Chromosome	Tissue
N-acétylglutamate synthase (NAGS)	Mitochondrie	200 kDa 3 s.u. ?	Glu : 3.O Ac-CoA :0.7 Arg : 0.01	17q	Foie Intestin
Carbamylphosphate synthétase I (CPS-I)	Mitochondrie	310 kDa 2 s.u.	NH3 : 0.8 HCO3 : 6.7 ATP : 1.1 NAG : 0.1	2p	Foie Intestin
Ornithine transcarbamylase (OTC)	Mitochondrie	108 kDa 3 s.u.	CP : 0.16 Orn : 0.40	X21.1	Foie Intestin
Argininosuccinate synthétase (ASS)	Cytosol	185 kDa 4 s.u.	Asp : 0.02 Cit : 0.02 ATP : 0.05	9q	Foie, rein Fibroblastes
Argininosuccinate lyase (ASL)	Cytosol	173 kDa 4 s.u.	ASA : 0.2	7q	Foie, rein Cerveau, Fibro
Arginase (type I) (ARG)	Cytosol	107 kDa 4 s.u.	Arg : 10.5	6q	Foie, GR

LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE

L'AMMONIOGÉNÈSE

- Voie métabolique exclusivement rénale
- Activée par l'acidose
- Transforme la glutamine en NH_4^+ et permet ainsi l'élimination de H^+ dans les urines



$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$$

- La voie métabolique en deux étapes:

- étape 1: la glutaminase phosphate-dépendante activable par H^+



$$Gln + H_2O \rightarrow Glutamate + NH_4^+$$

- étape 2: la glutamate déshydrogénase



$$Glu + H_2O + NAD^+ \rightarrow \alpha\text{-cétoglutarate} + NADH,H^+ + NH_4^+$$

LE ROLE DES TISSUS
LES RELATIONS INTERORGANES

L'ÉTAT NOURRI

- **Situation anabolique: réaction de synthèse**

- **Les acides aminés produits par la digestion des protéines alimentaires sont:**

  - utilisés en grande partie pour la synthèse protéique dans les différents tissus: restauration des protéines dégradées au cours du jeûne.

  - une partie utilisée pour la synthèse d'acides gras (stockés sous forme de triglycérides)

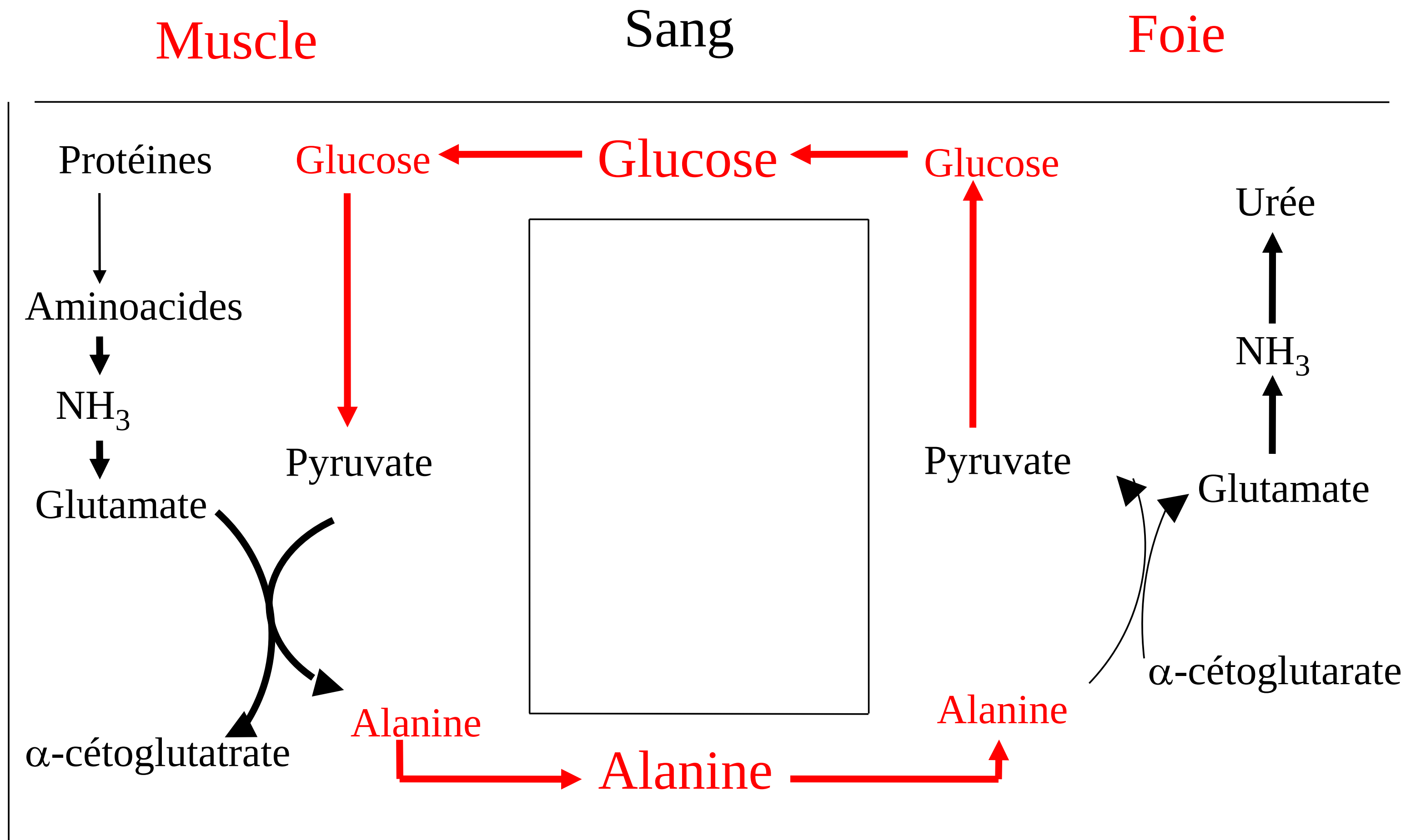
.

  - le superflu est éliminé dans les urines.

LE JEÛNE

- **Situation catabolique: réactions de dégradation**
- **L'organisme doit maintenir une glycémie constante (~ 5 mmol/L) à cause de tissus gluco-dépendants exclusifs: le cerveau par exemple**
- **L'organisme n'a aucune source exogène d'énergie**
- **Il doit faire appel à des stocks sous forme de polymères (glycogène, triglycérides, protéines)**
- **Les acides aminés participent aux besoins énergétiques:**
  - par l'oxydation directe de leur squelette carboné
  - par la production de corps cétoniques (acides aminés cétogènes)
  - par la production de glucose (acides aminés glucoformateurs)

CYCLE ALANINE - GLUCOSE



A RETENIR

- **Les principales sources d'acides aminés dans l'organisme: exogène, endogène, synthèse de novo**

- **La notion d'acides aminés indispensables et non indispensables**

- **La dégradation irréversible:**
  - les transaminases, rôle et mécanisme d'action
  - le devenir des carbones: acides aminés glucoformateurs et cétogènes
  - le devenir de l'azote

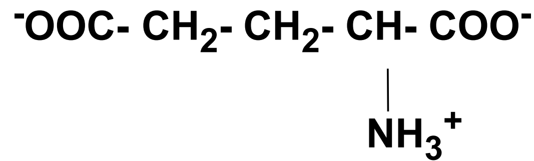
- **Le cycle de l'urée**

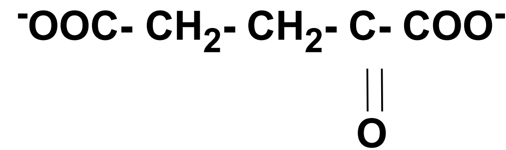
- **Devenir des acides aminés au cours du jeûne, le cycle alanine-glucose**

LE MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS

LE GLUTAMATE

- **Formules**





Glutamate **α-cétoglutarate**

- **Réactions**

- transaminations (transaminase)

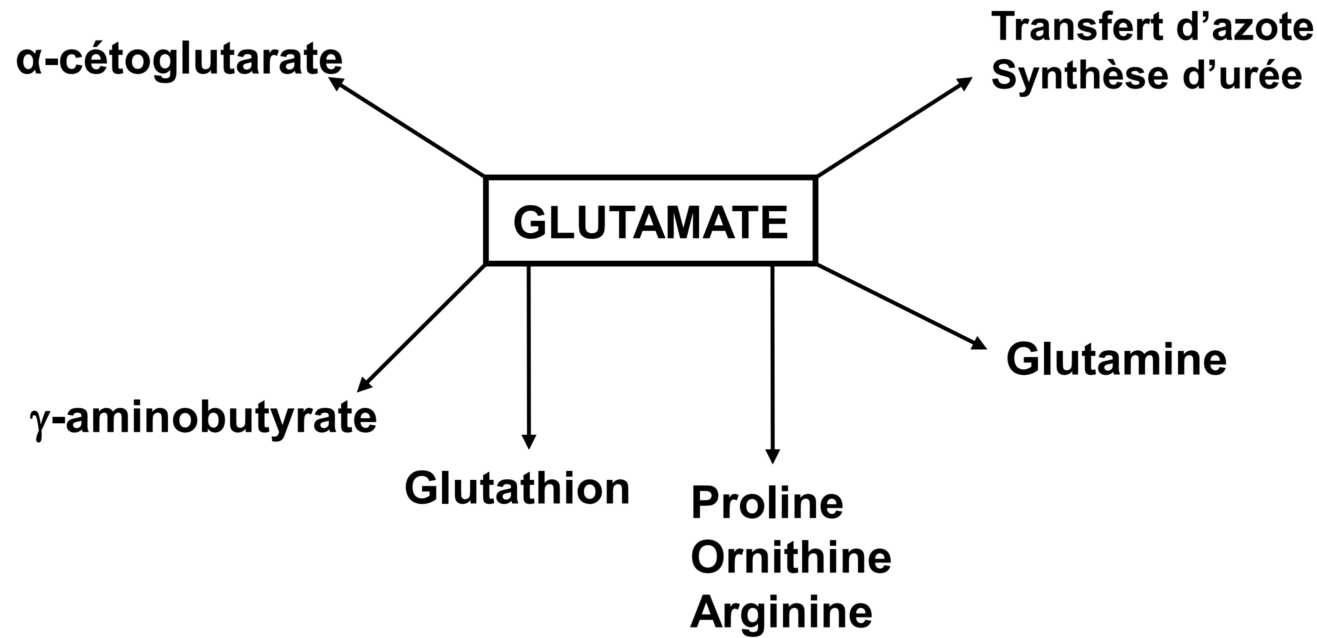


- désamination (glutamate déshydrogénase)



LE GLUTAMATE

- **Ses principaux rôles:**



LE GLUTAMATE

- **La glutamine**

- synthèse

glutamate + NH_3 + ATP → glutamine + ADP + Pi

réaction catalysée par la glutamine synthétase

enzyme active dans tous les tissus à l'exception de l'intestin et du rein

produite en grande quantité par le muscle et le foie (hépatocytes périveineux)

produite par le cerveau → protection contre la toxicité de NH_3

- forme de transport de l'azote entre les tissus:

fixation et export de l'azote des tissus périphériques

apport de l'azote au foie pour transformation en urée

apport de l'azote au rein pour la balance acido-basique (acidose)

- utilisation:

substrat énergétique pour le tissu intestinal (glutaminase)

substrat de l'ammoniogénèse rénale pour la régulation acido-basique (glutaminase)

donneur d'ammoniaque pour la synthèse d'urée hépatique (glutaminase)

substrat dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques

précurseur de proline, ornithine et arginine

LE GLUTAMATE

- **La synthèse de novo de l'arginine**

- se déroule dans deux tissus:

la muqueuse intestinale

le rein

- utilise les enzymes du cycle de l'urée:

mitochondriales: NAGS, CPSI, OTC dans l'épithélium intestinal

cytosoliques: ASS, ASL dans le rein

- acide aminé non indispensable chez l'enfant et l'adulte

semi-indispensable chez le nourrisson

ROLES DE L'ARGININE

- **Synthèse du monoxyde d'azote NO**
  - **vasodilatation**
  - **régulation du flux sanguin (Viagra)**
  - **neuromédiateur (neurones post-synaptiques)**
- **Synthèse des polyamines**
  - **croissance cellulaire**
- **Synthèse de la créatine**

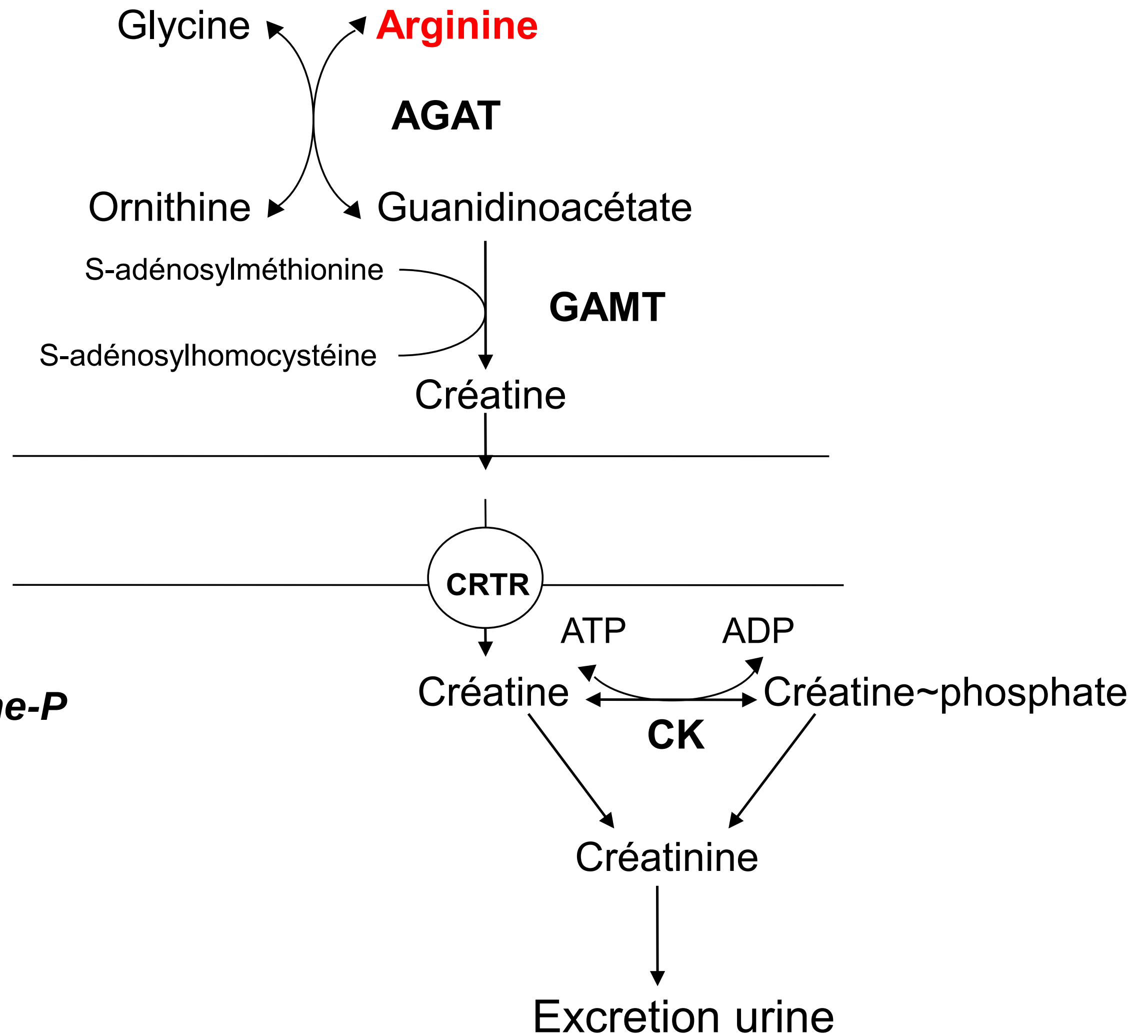
  exemple

SYNTHÈSE DE LA CRÉATINE

Synthèse
Foie, pancréas
Rein (AGAT)

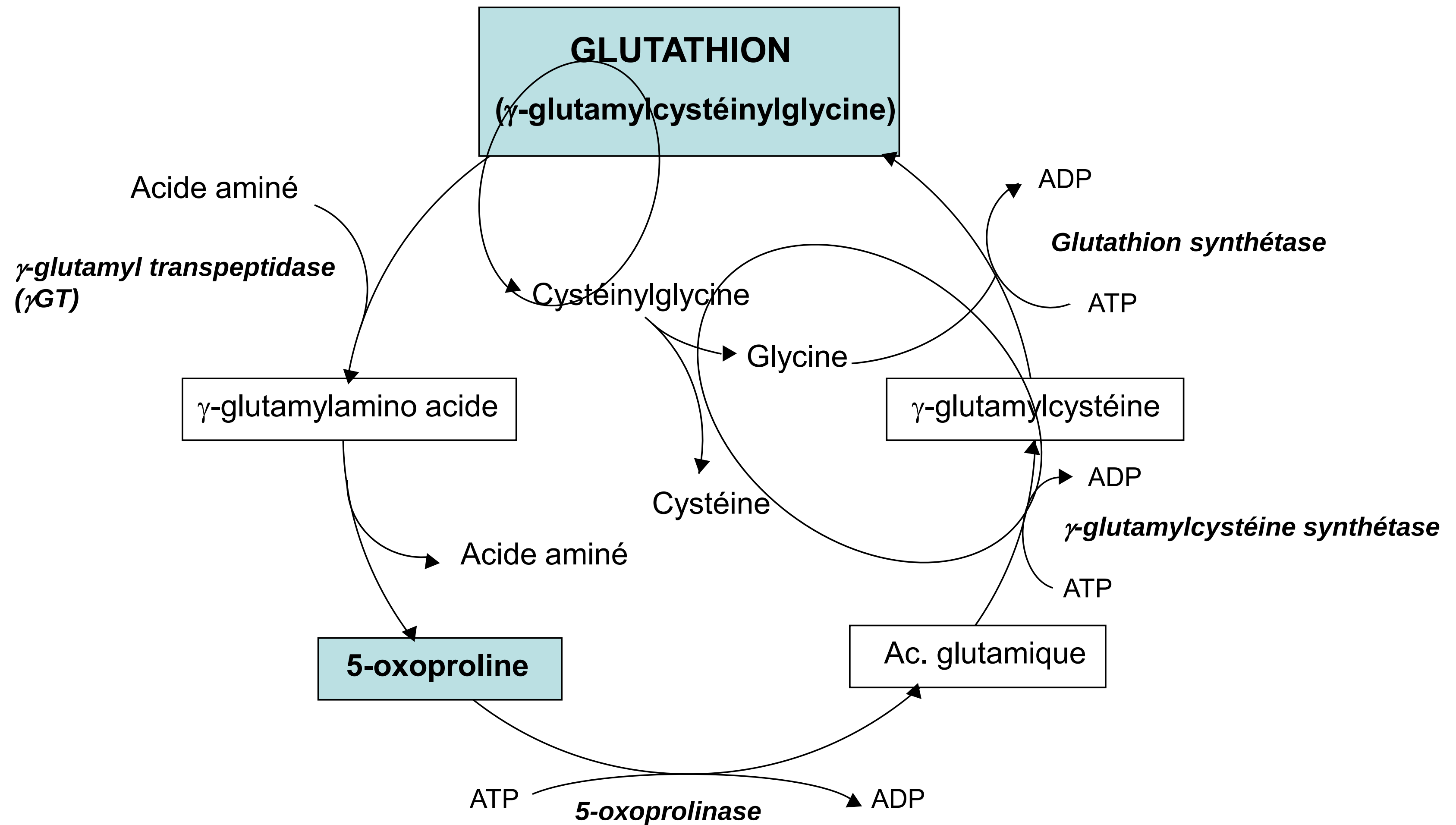
Transport membranaire
Muscle, cerveau

Système créatine/créatine-P
Muscle, cerveau



LE GLUTAMATE

- ## Le cycle du glutathion



LE GLUTAMATE

- **Les neurotransmetteurs**

- Définition: petite molécule synthétisée et libérée d'un neurone (pré-synatique) modifiant l'activité d'une autre cellule (neurone post-synatique ou cellule musculaire).

- Les différents systèmes neurotransmetteurs:

- **inhibiteurs aminoacidergiques: GABA, Gly**
- **excitateurs aminoacidergiques: Asp, Glu**
- **cholinergiques: acétylcholine**
- **monoaminergiques: catécholamines, sérotonine**
- **purinergiques: adénosine, AMP, ADP, ATP**

- GABA: modification de la différence de potentiel transmembranaire des neurones. Association à un canal chlore.

LE GLUTAMATE

- **La synthèse du γ-aminobutyrate (GABA)**

- La glutamate décarboxylase (GAD)

enzyme à pyridoxal-P

GAD1: cerveau (substance grise)

GAD2: tissus extraneuronaux (rein, cellule β du pancréas)

LES ACIDES AMINÉS RAMIFIÉS

- **Trois acides aminés ramifiés:**
  - la leucine
  - l'isoleucine (un isomère optique possible dans certaines circonstances: l'alloisoleucine)
  - la valine

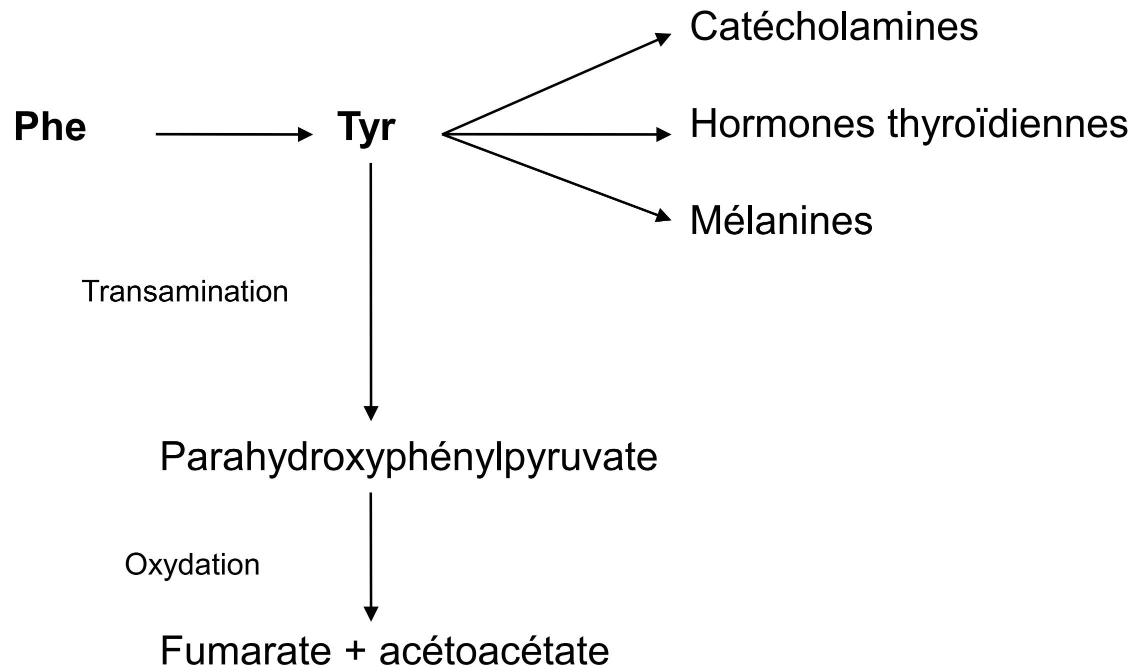
- **Squelette carboné → oxydation → énergie**
  - leucine → acetyl-CoA + acétoacétate → cétogénèse
  - isoleucine → acétyl-CoA → cétogénèse
    propionyl-CoA → néoglucogénèse
  - valine → propionyl-CoA → néoglucogénèse

- **Trois premières étapes communes**
  - la déshydrogénase des acides α-cétoramifiés

- **Étapes enzymatiques tissu-spécifiques**

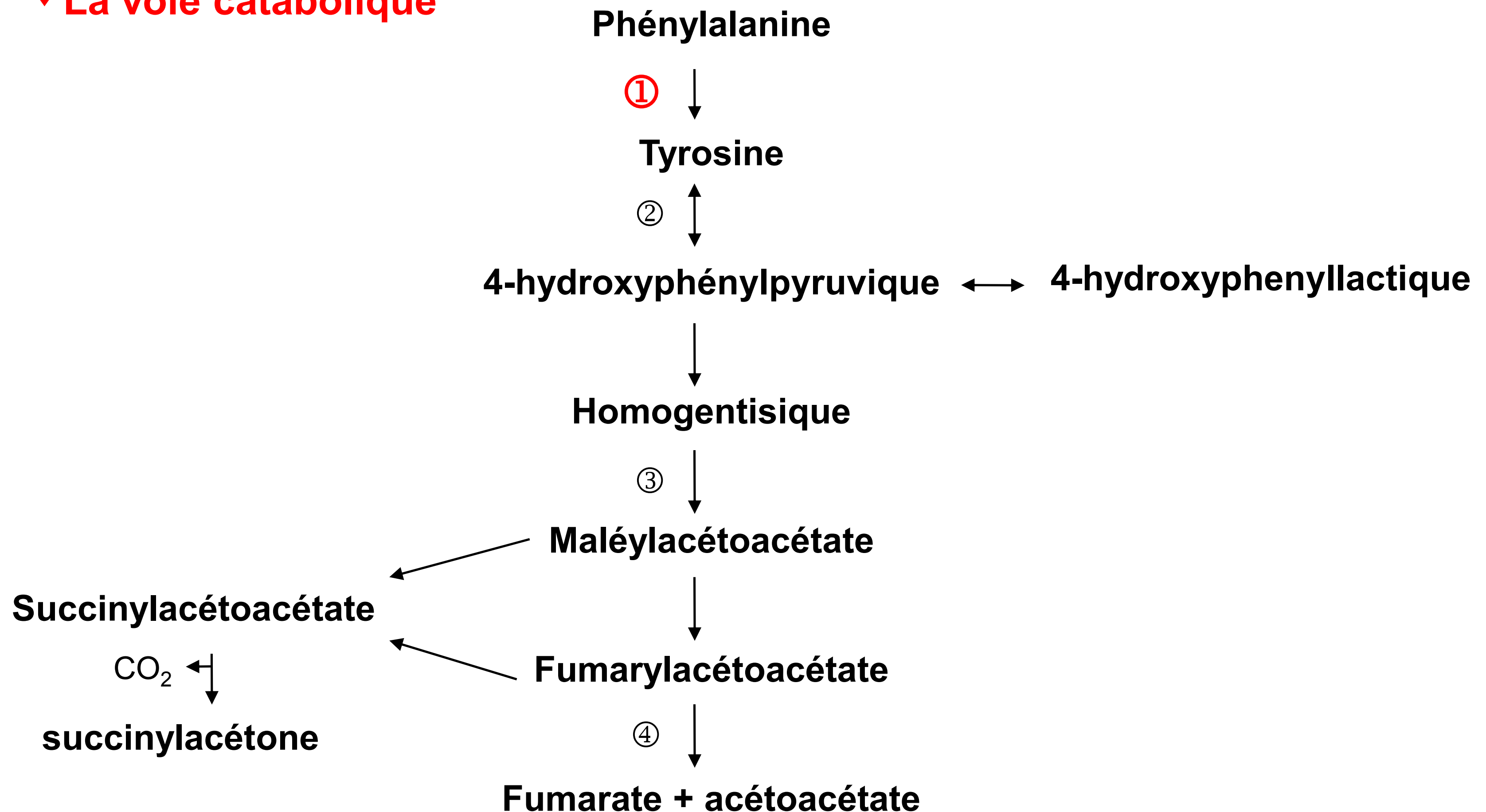
LES ACIDES AMINÉS AROMATIQUES PHENYLALANINE, TYROSINE

- **Métabolisme général**:

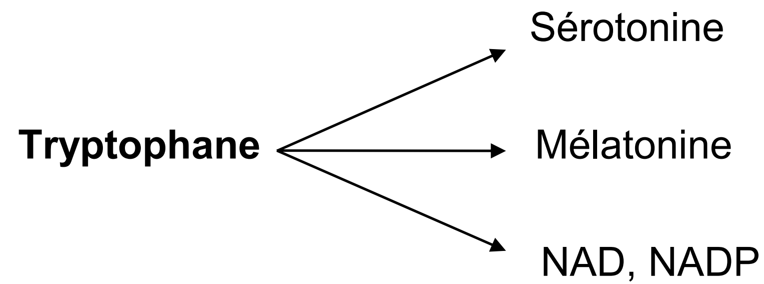


LES ACIDES AMINÉS AROMATIQUES PHENYLALANINE, TYROSINE

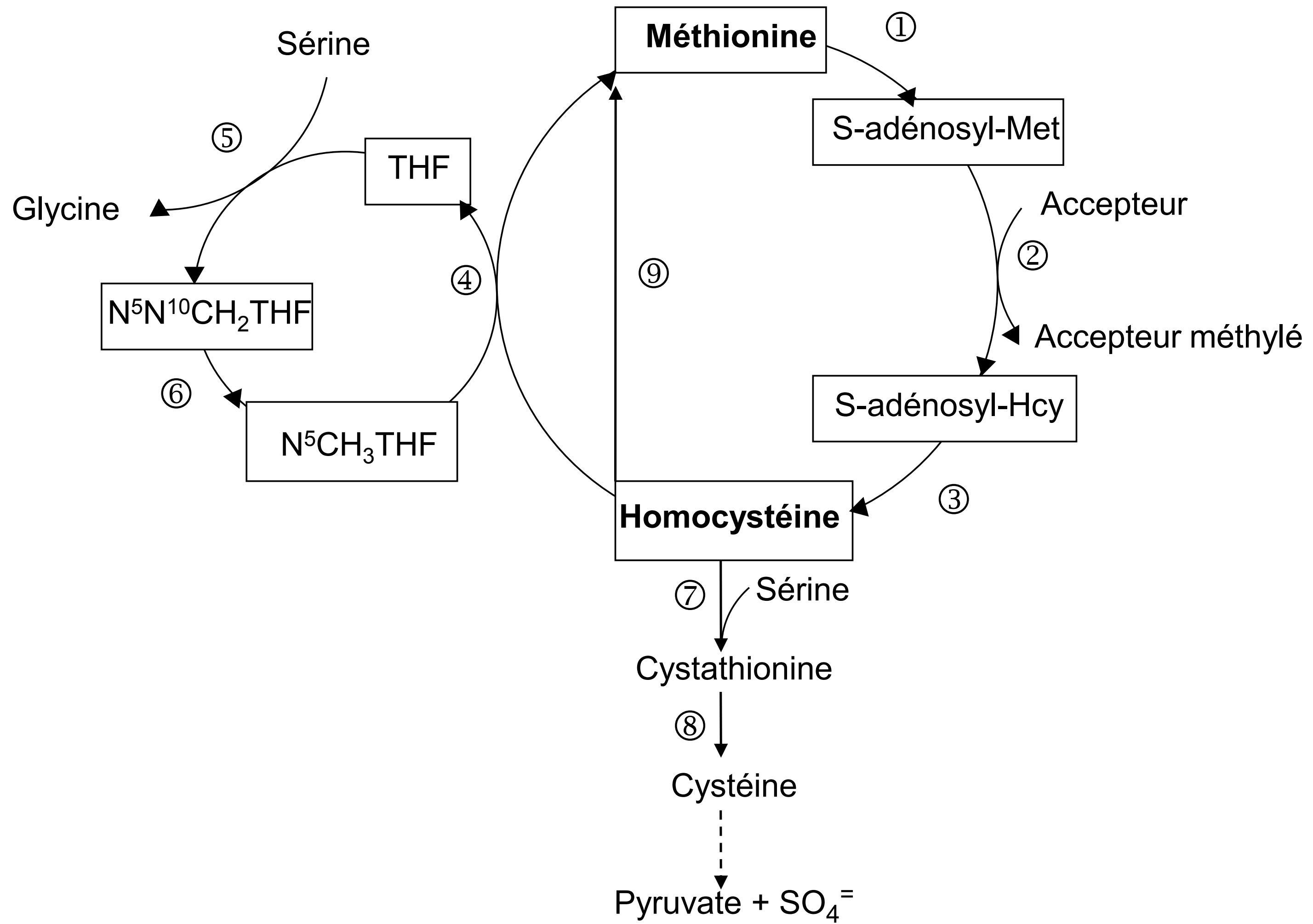
- **La voie catabolique**



LES ACIDES AMINÉS AROMATIQUES
TRYPTOPHANE



LES ACIDES AMINÉS SOUFRÉS
MÉTHIONINE, CYSTÉINE



LES ACIDES AMINÉS SOUFRÉS
MÉTHIONINE, CYSTÉINE

- **La voie de la transsulfuration**

  - transformation Hcy → Cys → sulfate

  - Hcy: produit des réactions de méthylation impliquant Met

  - transformation Hcy → Cys: 2 enzymes

  · **cystathionine β-synthase ⑦ (cofacteur: pyridoxalphosphate, vit B6)**

  · **cystathionase ⑧ (cofacteur: pyridoxalphosphate, vit B6)**

  · **voie de synthèse de la cystéine, acide aminé non indispensable**

  - transformation cystéine → sulfate + pyruvate

LES ACIDES AMINÉS SOUFRÉS
MÉTHIONINE, CYSTÉINE

- **La voie de la reméthylation**

  - transformation de Hcy → Met

  - 2 voies possibles de méthylation:

  · **voie de la bétaine: bétaine-Hcy méthyltransférase ⑨**

  · **voie de la méthionine synthase ④**

  donneur de méthyle: N^5-méthyl-THF

  nécessite un dérivé cobalamine (vit B12) comme cofacteur

  interconversion des folates: N^5N^{10}methylèneTHF réductase ⑥

LES COENZYMES

Coenzymes	Origine vitaminique	Acides aminés	Activités enzymatiques	Source alimentaire vitamine
Thiamine PP	B1	Ala Glu AA ramifiés	PDH α-CGDH DH α-cétoramifiés	Haricots, fruits secs, céréales, pain, viandes bœuf et porc
Pyridoxal phosphate	B6	Ala, Glu, Asp, AA ramifiés, Orn, Tyr, Phe, GABA	Transaminases Décarboxylases	Viandes, abats
Méthylcobalamine Adénosylcobalamine	B12	Hcy, Met AA ramifiés	Méthionine synthase Méthylmalonyl-CoA mutase	Œufs, lait, viandes et abats
N^5méthyltétrahydrofolate N^5N^{10}méthylène THF	Folates	Hcy, Met Gly, Ser	Méthionine synthase Sérine hydroxyméthyltransférase	Légumes, germes de blé, foie (bœuf, veau, porc, poulet)
Biotine	Biotine ou H	Ala, AA ramifiés	Carboxylases	Foie de bœuf et volaille Jaune d'œuf Poisson
Tétrahydrobioptérine	Non: GTP	Phe, Tyr, Trp	Hydroxylases des AA aromatiques	

A RETENIR

- **Les rôles du glutamate**
- **La voie de synthèse de l'arginine**
- **Les pricipaux rôles de l'arginine**
- **Le devenir des acides aminés aromatiques**
- **Les grandes lignes du métabolisme de la méthionine: transulfuration, reméthylation**
- **Le nom et la fonction des différents cofacteurs décrits**